

Les urticaires au cours d'un traitement anti-infectieux : le médicament est-il vraiment souvent en cause ?

Urticaria during antibiotic treatment: is the drug responsible?

P.-J. Bousquet, P. Demoly *

*Service des maladies respiratoires, exploration des allergies, Inserm U454-IFR3,
hôpital Arnaud-de-Villeneuve, université de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 05, France*

Reçu le 19 décembre 2005 ; accepté le 5 janvier 2006
Disponible sur internet le 20 février 2006

Résumé

L'hypersensibilité médicamenteuse, incluant les allergies médicamenteuses, est un des multiples effets secondaires des médicaments. Si les urticaires sont parmi les manifestations les plus fréquentes, les formes cliniques sont variées. Le diagnostic positif d'une hypersensibilité est important car la plupart des cas allégués ne sont pas confirmés. Il est fondé sur la réalisation de tests cutanés à lecture immédiate et de tests de provocation. Ces tests ne sont pas dénués de risque, d'où la place prépondérante de l'histoire clinique, retranscrite au moyen du questionnaire ENDA (European Network for Drug Allergy) et des précautions à leur usage. La base DAHD (Drug Allergy and Hypersensitivity Database) recense 1267 urticaires suspectes d'origine médicamenteuse. Le médicament était dans la majorité des cas un β -lactame (35,6 %). Le bilan allergologique confirmait que seuls 15,4 % de ces réactions étaient réellement dues au médicament : 44,6 % par tests cutanés et par tests de provocation pour les autres cas. 41,2 % des tests étaient positifs dans l'heure suivant le début du test, et 16,6 % au-delà de 24 heures. Les réactions urticariennes peuvent être induites par un médicament, souvent anti-infectieux, mais ce n'en est pas la cause principale. L'origine médicamenteuse doit être confirmée.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Hypersensitivity drug reactions, including immediate allergic reactions, are one of many types of adverse drug reactions. While urticaria is one of the most frequent clinical forms of drug allergy, other manifestations may also occur. To determine that the cause of an urticarial reaction is drug-induced is important, although in most cases this diagnosis is not established. Diagnosis is based on immediate skin test reactions and drug provocation testing. These tests are not without danger, which is why a complete clinical history and the patient's responses to the ENDA (European Network for Drug Allergy) questionnaire, as well as careful attention to necessary precautions, are important. The *Drug Allergy and Hypersensitivity Database* (DAHD) includes 1,267 reports of urticaria possibly due to drugs; β -lactams were the most frequently involved (35.6%). However, a drug allergy work-up demonstrated that only 15.4% of these reactions were actually due to a drug; 44.6% were diagnosed by means of skin tests, the rest by provocation tests. Of the positive tests, 41.2% were positive within the first hour and 16.6% only after 24 hours. Urticaria may be induced by drugs, especially antibiotics, but drugs are not the main cause of urticaria. The diagnosis of drug allergy requires confirmation by relevant tests.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergies médicamenteuses ; Antibiotiques ; Diagnostic ; Urticaire

Keywords : Drug allergy; Urticaria; Antibiotics; Diagnosis

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : demoly@montp.inserm.fr (P. Demoly).

L'hypersensibilité médicamenteuse, incluant les allergies médicamenteuses, est un des multiples effets secondaires des médicaments. Part non négligeable de la pathologie iatrogène, l'hypersensibilité médicamenteuse constitue un réel problème de santé publique [1–3], pouvant mettre en jeu le pronostic vital et induire par-là même, une surmortalité et une surmorbidity. L'existence ou la suspicion d'une hypersensibilité médicamenteuse peut provoquer hospitalisation et allongement d'hospitalisation de patients déjà hospitalisés. Elle affecte aussi les prescriptions médicales puisque, en cas de doute, un traitement de substitution est souvent proposé. Dans le cas d'une antibiothérapie, cela a pour conséquence l'utilisation d'antibiotiques dit de seconde intention, généralement à larges spectres, qui peuvent être plus coûteux et nécessitent des conditions particulières d'utilisation. Des résistances bactériennes peuvent ainsi être favorisées, souvent étudiées avec les pénicillines [4–7]. L'hypersensibilité médicamenteuse est donc certainement à l'origine de coûts socioéconomiques non négligeables mais encore mal évalués.

Les réactions secondaires aux médicaments sont classées, selon leur mécanisme et/ou leur prédictibilité, en réactions prévisibles ou imprévisibles [8,9]. Les réactions prévisibles peuvent être divisées en :

- réactions toxiques qui sont consécutives à des surdosages ou à des interactions médicamenteuses ;
- et en réactions pharmacologiques qui concernent les effets indésirables survenant aux posologies admises.

Les réactions imprévisibles sont, elles-mêmes, divisées en réactions immunologiques (ou réactions allergiques) et en réactions liées à des susceptibilités génétiques ou à des mécanismes encore mal déterminés (appelées parfois réactions idiosyncrasiques et d'intolérance, pouvant même mimer une allergie). Pratiquement tous les médicaments, ainsi que les additifs, sont capables d'induire directement ou indirectement (après avoir été métabolisés ou en se comportant comme des haptènes) une réaction d'hypersensibilité.

Les manifestations cliniques de l'allergie et de l'hypersensibilité médicamenteuse non allergique sont multiples, allant d'une légère réaction urticarienne au choc anaphylactique ou au décollement cutané parfois mortel (syndrome de Lyell, de Steven Johnson, ou nécrolyse épidermique toxique). Les réactions allergiques sont groupées en fonction du mécanisme immunologique (classification modifiée de Gell et Coombs [10, 11]). Elles peuvent être médiées par les IgE (type I), des IgG (type II), le complément (type III) ou par des cellules (type IV). Cependant, cette classification est insuffisante car des réactions immédiates peuvent ne pas être directement liées à des IgE, et les réactions retardées sont complexes et ne peuvent pas être regroupées dans un type IV homogène. Par ailleurs, selon la classe médicamenteuse, plusieurs mécanismes sont possibles. C'est le cas pour l'allergie aux pénicillines [12].

La confirmation d'une hypersensibilité médicamenteuse est importante car la plupart des cas allégués ne sont pas confirmés. En effet, au moins deux tiers des patients qui consultent

pour une réaction avec un diagnostic présumé d'« hypersensibilité médicamenteuse » ne présentent pas d'hypersensibilité [13–15]. Il s'agit assez souvent de manifestations cutanées qui surviennent au cours d'un traitement antibiotique pour une infection des voies aériennes supérieures. Cela est particulièrement vrai pour l'urticaire, manifestation clinique finalement très atypique et assez rarement de nature immunologique médicamenteuse. L'éruption est alors plus fréquemment (surtout chez l'enfant) liée à l'agent pathogène bien que l'interaction infection–médicament soit encore mal évaluée. Il peut aussi s'agir d'une réaction pharmacologique (histaminolibération non spécifique par exemple), d'une allergie alimentaire (les médicaments étant le plus souvent ingérés pendant un repas) ou encore d'une allergie au latex (cas de certaines urticaires peropératoires et chez le dentiste). La confirmation est importante également car, si le médicament est responsable, une réintroduction s'accompagnera d'une récurrence en théorie potentiellement plus sévère. Or, l'urticaire, quand elle est de nature immunologique, peut être de type III mais surtout de type I et donc de même mécanisme que l'angioedème et le choc anaphylactique. Ainsi, toute réintroduction expose donc au risque de mort par asphyxie (œdème laryngé) ou défaillance cardiovasculaire (choc anaphylactique) [16].

Pour démontrer la responsabilité du médicament, un bilan allergologique spécialisé est nécessaire. Le diagnostic est fondé sur la réalisation de tests cutanés (à lecture immédiate dans le cas des urticaires) et de tests de provocation médicamenteux (généralement par voie orale ou TPO) si les tests cutanés sont négatifs ou non validés pour le médicament testé, dans le but de prouver ou d'infirmer une hypersensibilité médicamenteuse. Ces tests ne sont pas dénués de risque, le pronostic vital pouvant être mis en jeu. Il est ainsi nécessaire que ceux-ci soient réalisés en milieu hospitalier, dans un environnement proche de réanimations. Cela est amplifié par le fait que certaines réactions sont facilement étiquetées « urticaires », or il peut s'agir d'éruptions maculopapuleuses de type IV avec ou sans atteintes organiques, et donc médicalement peu contrôlables. D'où la place importante de l'histoire clinique et de la documentation (photo) de l'épisode étiqueté allergique médicamenteux.

1. Le diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse, difficile, ne peut pas être étayé par les algorithmes de pharmacovigilance

Les algorithmes de pharmacovigilance fondés sur l'interrogatoire sont utiles dans de nombreux cas de réactions secondaires aux médicaments. Cependant, dans le cas de l'hypersensibilité médicamenteuse, l'interrogatoire, aussi minutieux soit-il, ne permet que rarement de porter le diagnostic, et un bilan allergologique s'impose. Ainsi, Benahmed et al. ont évalué la fiabilité des algorithmes de pharmacovigilance [17–20] dans le diagnostic des réactions supposées allergiques à diverses classes médicamenteuses [21,22] chez 677 patients rapportant 1001 histoires cliniques compatibles avec une allergie médicamenteuse. Six cent quarante et un de ces réactions étaient dans un contexte infectieux et 285 concernaient des urticaires.

L'exemple des β -lactames est précieux car ces antibiotiques sont le plus fréquemment en cause dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse en général (408 dans l'étude citée), et les outils permettant d'établir un diagnostic de certitude sont fiables et bien maîtrisés.

L'objectif de ce travail était de démontrer si l'histoire clinique est suffisante pour faire un diagnostic d'hypersensibilité rendant ainsi le bilan allergologique inutile ou au contraire si la démarche allergologique est indispensable. Dans cette étude, la plupart des cas (71,9 %) ont été cotés en « imputabilité douteuse » et ont donc nécessité un diagnostic plus précis. D'autres cas (20,4 %) n'étaient pas cotables, du fait le plus souvent d'un manque d'information utilisable pour l'imputation (chronologie imprécise, nom exact du médicament ou du traitement correcteur non mémorisé...). Tous médicaments et toutes formes cliniques confondus, la sensibilité de l'histoire clinique (optimisée par l'algorithme) était de 10,3 % et la spécificité de 76,9 %. Ces imprécisions ne sauraient guider un diagnostic médical et pourtant elles entraînent pour le patient une modification de prescription aux conséquences parfois néfastes comme l'induction de résistances antibiotiques, la contrainte d'une attention aux substances prescrites et le surcoût possible du choix permanent d'alternatives. Enfin, ces critères ne différencient pas les médicaments coprescrits et donc pris en même temps par le patient, médicaments tous cotés avec le même score alors que, lorsque le médicament est en cause, l'apparition de l'effet secondaire est en général lié à un seul médicament, comme le démontre le bilan allergologique.

2. Les outils diagnostiques des urticaires médicamenteuses

2.1. Le questionnaire standardisé ENDA

Le questionnaire standardisé ENDA (European Network for Drug Allergy) est complété lors d'un interrogatoire soigneux recherchant la symptomatologie alléguée par le patient et examinant la relation chronologique entre les prises médicamenteuses et les symptômes. Le questionnaire est standardisé et est actuellement traduit et validé en 11 langues dont l'anglais et le français [23].

2.2. Les tests cutanés (TC) à lecture immédiate (prick-tests et intradermoréactions)

Les tests cutanés (TC) à lecture immédiate (prick-tests et intradermoréactions) sont réalisés avec précaution, des accidents ayant été notés. Réalisés dans de bonnes conditions, ils permettent de mettre en évidence une allergie immédiate de type I (médiée par les IgE). Ils sont fiables pour les antigènes complets hydrosolubles comme les hormones, la chymopapaine, les myorelaxants [24,25], les vaccins ou les sérums. Ils n'ont que peu de valeur pour les haptènes sauf s'ils sont polymérisés comme le pénicilloyl-polylysine (pénicilline) [13,26–28]. La lecture des prick-tests est effectuée à 15–20 minutes. Ils sont considérés comme positifs si une papule de plus de 3 mm accompagnée d'un érythème est observée, le témoin né-

gatif (solution saline) étant négatif. La lecture des intradermoréactions (IDR) est effectuée à 20–30 minutes. Elles sont considérées comme positives si une augmentation de plus de 3 mm par rapport à la papule initiale associée à un érythème est observée, le témoin négatif n'ayant pas évolué. Des réactions systémiques ont été notées lors de tests cutanés [29]. Enfin, l'IDR peut aussi être utilisée pour le diagnostic de l'allergie non immédiate [30,31] et cela est important puisque certaines réactions étiquetées « urticaires » sont en fait des éruptions maculopapuleuses, donc de mécanisme non immédiat. Dans l'allergie aux β -lactames les IDR à lecture retardée semblent plus fiables que les patch tests [32] Fig. 1.

2.3. Le dosage sérique des IgE spécifiques

Le dosage sérique des IgE spécifiques dirigées contre les médicaments n'est qu'exceptionnellement possible car très peu d'antigènes sont disponibles. Les IgE spécifiques contre les myorelaxants sont bien caractérisées [33]. Pour certains auteurs, il est important de réaliser des dosages d'IgE spécifiques aux β -lactames chez des patients ayant des tests cutanés négatifs malgré une histoire clinique anaphylactique [34,35]. Dans l'étude de Blanca et al. [36], 14 des 19 patients (74 %) allergiques au noyau β -lactame (c'est-à-dire avec des TC positifs aux PPL et/ou MDM) avaient des IgE spécifiques dirigées contre le déterminant pénicilloyl ou amoxicilloyl, contre 12 des 29 pa-

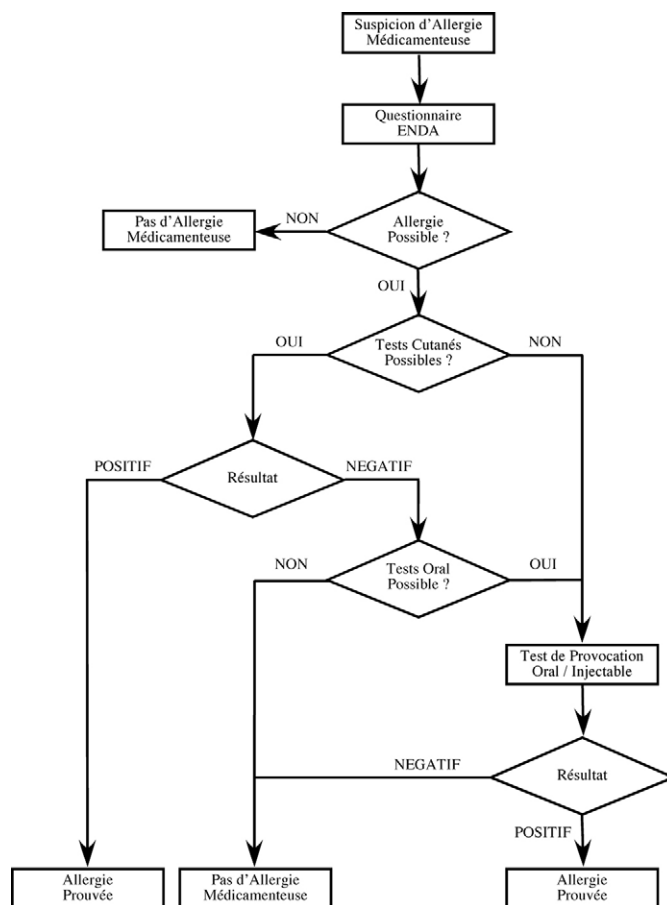


Fig. 1. Processus diagnostique d'hypersensibilité médicamenteuse.

tients (41 %) allergiques à la chaîne latérale de l'amoxicilline (c'est-à-dire avec des TC négatifs aux PPL et MDM et positifs à l'amoxicilline) et 11 des 26 patients (42 %) allergiques mais dont les TC étaient négatifs et le TPO positif. Des IgE spécifiques de plusieurs autres molécules ont été rapportées [37–39]. Les dosages d'IgE spécifiques se heurtent à la technologie qui peut être améliorée [40] mais surtout à la caractérisation des épitopes qui réagissent avec les IgE, et qui sont souvent inconnus.

2.4. Les autres tests biologiques et notamment le test d'activation des basophiles

Les autres tests biologiques et notamment le test d'activation des basophiles pratiqués actuellement sont intéressants pour les protéines et certains haptènes (myorelaxants) [41–43] ; mais ont une valeur moindre dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse aux haptènes bien que des résultats intéressants aient été publiés [44–46] avec une sensibilité pour l'expression du marqueur CD63 (qui est corrélée à la libération d'histamine) de 50 % chez des patients allergiques aux β -lactames avec des TC positifs. L'histaminolibération induite par les médicaments n'est pas très fiable [47] sauf pour les myorelaxants [48,49] et quelques protéines. La sensibilité et spécificité des tests sont faibles. Enfin, la libération de cystéinyl-leukotriènes par les cellules du sang circulant est sujette à caution [50] ; mais certains auteurs ont rapporté l'intérêt de ce test [51].

2.5. Sensibilisation lymphocytaire

La démonstration d'une **sensibilisation lymphocytaire** est complexe à interpréter, même si elle semble pathognomonique d'une allergie médicamenteuse [30,52]. Certes, le test de transformation lymphoblastique et les tests de cytotoxicité sont souvent positifs dans l'allergie médicamenteuse [53], mais aussi chez des sujets ayant reçu le médicament sans qu'ils soient allergiques. Leur évaluation dans l'exploration des urticaires médicamenteuses est loin d'être exhaustive.

2.6. Les tests de provocation

Les tests de provocation (TPO) avec des médicaments sont théoriquement dangereux et ne doivent être entrepris qu'en centre spécialisé par des médecins pouvant traiter et mettre fin rapidement à une réaction trop violente et après avoir éliminé les non-indications et contre-indications d'usage [54]. Une méthodologie de tests de provocation a récemment été proposée par le groupe ENDA [55]. Pour de nombreux médicaments, ce sont les seuls tests réalisables [56]. Un TPO positif ne peut en revanche pas différencier une réaction allergique d'une hypersensibilité non allergique.

Messaad et al. [54] ont évalué la fiabilité et la sécurité des tests de provocation médicamenteux dans le diagnostic des réactions supposées allergiques à diverses classes médicamenteuses chez 1128 patients rapportant 1615 histoires cliniques compatibles avec une allergie médicamenteuse. Une majorité de ces réactions était dans un contexte infectieux, impliquait des

antibiotiques (416 avec des β -lactames, 102 des macrolides et 33 des quinolones) et s'exprimait sous forme d'urticaires (718). Seulement 17,6 % (241) des TPO étaient positifs (32,8 % des chocs et 17,8 % des urticaires) et toutes les réactions ont été contrôlées rapidement. Le TPO reproduit donc, dans la majorité des cas, l'épisode initial, à la fois en termes de sémiologie (mais avec une réaction en général moins intense) et de chronologie.

3. La démarche diagnostique

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse a été pendant longtemps empirique [57]. Depuis quelques années, le groupe international ENDA (European Network for Drug Allergy) a établi des *standard operating procedures* pour établir un algorithme utilisé dans toute l'Europe [12,58–60]. Le diagnostic de certitude est apporté par les tests allergologiques qui peuvent être des tests cutanés et/ou des tests de provocation oral ou injectable. Ces tests suivent les recommandations ENDA [26,55]. Le type de test est fonction du médicament impliqué.

La démarche diagnostique débute toujours par un interrogatoire minutieux et le remplissage du questionnaire ENDA. Cela permet de mieux cerner les circonstances de l'épisode suspect et d'éliminer un certain nombre de réactions qui ne sont pas compatibles avec une hypersensibilité médicamenteuse. Seules les personnes dont l'interrogatoire est compatible avec une d'hypersensibilité sont testées. Dans le cas des urticaires, si l'on a pas assisté à l'épisode aigu et en l'absence de prise de photo, il faut bien insister sur ses caractéristiques sémiologiques (papules érythémateuses prurigineuses et migratrices).

Si cela est possible, des tests cutanés à lecture immédiate sont réalisés en premier. Il s'agit d'abord de prick-tests, puis en cas de négativité, d'intradermoréactions, avec des doses croissantes d'allergène [26,61]. La concentration initiale des tests pour une même molécule peut varier d'un patient à un autre, en revanche, la concentration finale est standardisée (démontrée comme non irritante). Ces tests sont fiables et validés pour les β -lactames, les anesthésiques généraux, certains allergènes complets (vaccins, héparines notamment) et certaines histoires cliniques rares (un prick positif lors de l'exploration d'un grand choc anaphylactique, quelle que soit la molécule et négatif chez des témoins sera pris en considération). En cas de test cutané positif et validé, le patient est considéré comme allergique. Aucun autre test n'est réalisé. En cas de test cutané négatif ou non informatif ou non réalisable, un test de provocation oral ou injectable est pratiqué. La forme injectable est réservée aux seuls cas où la forme orale du médicament n'existe pas, ce qui est le cas pour les anesthésiques locaux et de certaines céphalosporines notamment.

Lorsque la réaction clinique contre-indique la réalisation d'un test de provocation oral, ou lorsque le mécanisme et le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la réaction clinique suggèrent une réaction retardée, les patch-tests prennent toute leur importance. La positivité de l'un de ces tests, à condition que le produit testé ne soit pas irritant, affirme le diagnostic d'allergie. Cependant, leur négativité ne permet pas

d'éliminer avec certitude une allergie. Cette situation ne concerne a priori pas le bilan des urticaires.

L'ensemble de ces tests est effectué sous stricte surveillance hospitalière car des réactions systémiques ont été observées lors de tests cutanés et sont relativement fréquentes avec les tests de provocation [13,14,27–29,32,54,62–67]. Une lecture tardive des tests (24–48 heures voire plus) est possible, cas de réactions de chronologie inconnue ou de suspicion de mécanisme immunologique retardé. Cette situation ne devrait pas a priori concerner non plus le bilan des urticaires.

4. Caractéristiques des réactions urticariennes supposées médicamenteuses

Pour pouvoir mettre en évidence les facteurs de risques d'allergie médicamenteuse une base de donnée (DAHD — Drug Allergy and Hypersensitivity Database) a été développée dans l'unité d'exploration des allergies du centre hospitalo-universitaire de Montpellier. Elle regroupe l'ensemble des patients testés depuis 1997.

Cette cohorte historicoprospective collige tous les patients testés, sans limite d'âge. Les critères de non-inclusion sont les patients dont l'histoire clinique est incompatible avec une réaction allergique, dont les symptômes persistent malgré l'arrêt du traitement, ou ne réapparaissant pas lors de la reprise du traitement. Dans ces cas, la réaction présentée par le patient est considérée comme non allergique. De plus, les femmes enceintes et les sujets séropositifs pour le virus VIH ne sont pas testés, tout comme les patients ayant présenté une réaction non médicalement contrôlable et potentiellement mortelle (syndrome de Lyell, de Steven-Johnson, vascularite [68]). Les chocs anaphylactiques et les anaphylaxies sont en revanche testés car médicalement contrôlables (utilisation d'adrénaline et de corticoïdes possible).

Ainsi, entre janvier 1997 et décembre 2004, 1838 personnes ont été testées (test de provocation médicamenteux—tests cutanés et/ou test de provocation oral) ce qui représente 3146 tests. Parmi ceux-ci, 2734 sont à visée diagnostique et 412 à la recherche d'une alternative thérapeutique. Seuls les tests à visée diagnostique sont analysés, soit 2734 histoires (épisode clinique suspect + test de provocation associé).

Parmi les personnes testées, 1267 personnes rapportent une histoire de type urticarien (urticaire, angioedème et/ou prurit, sans autre signe clinique ou biologique), soit 46,3 % des histoires. Les personnes de sexe féminin sont surreprésentées (37,8 %) ; mais cette surreprésentation ne semble pas être un facteur de risque d'allergie. La moyenne d'âge lors de l'histoire clinique suspecte de ces patients est de $31,4 \pm 19,8$ ans et lors des tests de provocations de $36,7 \pm 19,5$ ans. Enfin, 17,8 % sont asthmatiques et 47,3 % atopiques (présence d'au moins un test cutané positif à une batterie de pneumallergènes standardisé et regroupant les principaux pneumallergènes de la région de Montpellier).

Le médicament suspecté est, dans la majorité des cas, un β -lactame (pénicilline ou céphalosporine) (35,6 %). Viennent ensuite les AINS, les macrolides, le paracétamol et les autres antibiotiques (respectivement 22,1 ; 8,1 ; 7,9 et 7,4 %). Les réac-

tions sont, contre toute attente, le plus souvent (68,0 %) de type non immédiat (début de la réaction clinique plus d'une heure après la prise médicamenteuse). Ainsi, 16,2 % des réactions surviennent dans les une à six heures, 18,9 % dans les 6–24 heures et 32,9 % plus de 24 heures après la prise. Toutefois, une proportion non négligeable de patients (14,8 %) ne peut définir avec précision ce délai.

Seulement 15,4 % des patients ayant rapporté une histoire suspecte d'allergie médicamenteuse de type urticarien se révèlent positifs lors des tests de provocation dans cette série. La très grande majorité des tests s'avèrent donc négatifs, confortant l'hypothèse selon laquelle la majorité des réactions ne sont pas d'origine allergique. Pour 44,6 % des patients, le diagnostic est confirmé par des tests cutanés (prick-test ou intradermo-réaction) et n'a pas engendré de réaction systémique (urticarienne généralisée, anaphylaxie ou choc anaphylactique). Les autres cas sont confirmés par tests de provocation. 39,5 % des patients ont présenté une réaction urticarienne, et 2,0 % une anaphylaxie (atteinte allergique de deux organes au moins sans chute tensionnelle). Il n'y a pas eu de choc anaphylactique.

Enfin, 41,2 % des tests sont positifs dans l'heure suivant le début du test, et 16,6 % au-delà de 24 heures. Il faut toutefois noter que lorsque le patient décrit une réaction survenant dans l'heure suivant la prise médicamenteuse, le risque d'être allergique (d'avoir un test positif) est le plus important (29,7 % de personnes positives dans ce groupe). Ce risque décroît lorsque les réactions surviennent entre une 1 et 24 heures ou lorsque ce délai ne peut être établi. Enfin, 21,5 % des personnes développant une réaction plus de 24 heures après la prise médicamenteuse sont allergiques.

Ainsi, la démarche rigoureuse décrite ci-dessus permet d'innocenter souvent, de démontrer parfois la responsabilité du médicament et parfois même de suggérer le mécanisme. En revanche, la distribution des chronologies des urticaires (classiquement de type I selon Gell et Coombs et exceptionnellement de type III) n'est pas, dans notre série, conforme avec nos connaissances. En effet, 29,7 % surviennent dans l'heure qui suit la dernière prise du médicament et 55,9 % après une heure voire au-delà de 24 heures. Il est donc possible que certaines réactions urticariennes soient dues à une activation directe du système immunitaire (et des lymphocytes T en particulier) comme Pichler et al. [69] l'ont démontré pour les réactions retardées maculopapuleuses et Haselden et al. [70] pour les bronchospasmes retardés lors des immunothérapies spécifiques avec des peptides contenant les épitopes T de Fel d 1, allergène majeur du chat. L'utilisation plus large du logiciel de la base DAHD dans un projet à venir soutenu par la SFAIC permettra de répéter ces résultats dans d'autres séries de patients.

Références

- [1] Darchy B, Le Mièrre E, Figueredo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit: incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med* 1999;159(1):71–8.
- [2] Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316(7143):1511–4.

- [3] Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18(6):515–40.
- [4] MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000;9(8):722–6.
- [5] Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003;33(4):501–6.
- [6] Phillips E, Louie M, Knowles SR, Simor AE, Oh PI. Cost-effectiveness analysis of six strategies for cardiovascular surgery prophylaxis in patients labeled penicillin allergic. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(4):339–45.
- [7] Dodek P, Phillips P. Questionable history of immediate-type hypersensitivity to penicillin in staphylococcal endocarditis: treatment based on skin-test results vs empirical alternative treatment — a decision analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1251–6.
- [8] Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(3):345–56 [v].
- [9] Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1781–90.
- [10] Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(3):373–97 [v–vi].
- [11] Coombs P, Gall P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: RRA G, editor. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Oxford University Press; 1968. p. 575–96.
- [12] Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5(1):9–14.
- [13] Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1314–6.
- [14] Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(5):363–5.
- [15] Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34(10):1597–601.
- [16] Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996;26(12):1364–70.
- [17] Begaud B, Evreux JC, Jougla J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985;40(2):111–8.
- [18] Jones JK. Criteria for journal reports of suspected drug reactions. *Clin Pharm* 1982;1(6):554–5.
- [19] Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Begaud B, Boismare F, et al. Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* 1985;2(8463):1056–8.
- [20] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239–45.
- [21] Benahmed S, Picot MC, Hillaire-Buys D, Blayac JP, Dujols P, Demoly P. Comparison of pharmacovigilance algorithms in drug hypersensitivity reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2005.
- [22] Benahmed S, Picot MC, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Arch Intern Med* 2005;165(13):1500–5.
- [23] Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54(9):999–1003.
- [24] Didier A, Cador D, Bongrand P, Furstoss R, Fourneron P, Senft M, et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79(4):578–84.
- [25] Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Anaphylaxis to muscle relaxants: rational for skin tests. *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34(7):233–40.
- [26] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57(1):45–51.
- [27] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58(10):961–72.
- [28] Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillin's: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56(9):850–6.
- [29] Co-Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with β -lactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2005.
- [30] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59(11):1153–60.
- [31] Ponvert C, Chedevigne F, Le Bourgeois M, de Blic J, Paupe J, Scheinmann P. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité non immédiates aux bêtalactamines chez l'enfant par les tests cutanés à lecture semi-retardé et retardé et par les tests de réintroduction. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41(6):544–54.
- [32] Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, Mayorga C, Fernandez J, Padial A, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillin's. *Allergy* 2004;59(2):219–24.
- [33] Didier A, Benzarti M, Senft M, Charpin D, Lagier F, Charpin J, et al. Allergy to suxamethonium: persisting abnormalities in skin tests, specific IgE antibodies and leucocyte histamine release. *Clin Allergy* 1987;17(5):385–92.
- [34] Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-Garcia JA, Romano A, Blanca M. IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients. *Allergy* 2002;57(10):965.
- [35] Sanz ML, Garcia BE, Prieto I, Tabar A, Oehling A. Specific IgE determination in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6(2):89–93.
- [36] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxycilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56(9):862–70.
- [37] Magnan A, Venemalm L, Porri F, Vervloet D. Anaphylactic reaction to rifamycin SV: presence of specific IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):954–6.
- [38] Franck P, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Kanny G, Megret-Gabeaux ML, Olivier JL. Anaphylactic reaction to inulin: first identification of specific IgEs to an inulin protein compound. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136(2):155–8.
- [39] Kanny G, Beaudouin E, Moneret-Vautrin DA. IgE-mediated allergy to granisetron and safe use of ondansetron. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):1059–60.
- [40] Gueant JL, Mata E, Namour F, Romano A, Aimone-Gastin I, Kanny G, et al. Criteria of evaluation and of interpretation of sepharose drug IgE-RIA to anaesthetic drugs. *Allergy* 1999;54(Suppl 58):17–22.
- [41] Monneret G, Gutowski MC, Bienvenu J. Detection of allergen-induced basophil activation by expression of CD63 antigen using a tricolour flow cytometric method. *Clin Exp Immunol* 1999;115(3):393–6.
- [42] Monneret G, Benoit Y, Gutowski MC, Bienvenu J. Detection of basophil activation by flow cytometry in patients with allergy to muscle-relaxant drugs. *Anesthesiology* 2000;92(1):275–7.
- [43] Monneret G, Benoit Y, Debard AL, Gutowski MC, Topenot I, Bienvenu J. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin Immunol* 2002;102(2):192–9.
- [44] Gamboa PM, Garcia-Aviles MC, Urrutia I, Antepara I, Esparza R, Sanz ML. Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to betalactam antibiotics and negative skin tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(4):278–83.
- [45] Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136(1):58–72.
- [46] Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antepara I, Esparza R, et al. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is

- useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004;34(9):1448–57.
- [47] Demoly P, Lebel B, Messaad D, Sahla H, Rongier M, Daures JP, et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999;54(5):500–6.
- [48] Vervloet D, Arnaud A, Senft M, Dor P, Bongrand P, Charpin J, et al. Leukocyte histamine release to suxamethonium in patients with adverse reactions to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75(3):338–42.
- [49] Guilloux L, Richard-Blum S, Ville G, Motin J. Histamine release assay and radio-immunoassay for the detection of IgE antibodies against neuromuscular blocking drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12(2):182–6.
- [50] Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56(7):688–92.
- [51] de Weck AL, Sanz ML. Cellular allergen stimulation test (CAST) 2003, a review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(4):253–73.
- [52] Romano A, Torres MJ, Quarantino D, Di Fonso M, Perrone MR, Viola M, et al. Diagnostic evaluation of delayed hypersensitivity to systematically administered drugs. *Allergy* 1999;54(Suppl 58):23–7.
- [53] Kanny G, Marie B, Hoen B, Trechot P, Moneret-Vautrin DA. Delayed adverse reaction to sodium ioxaglic acid-meglumine. *Eur J Dermatol* 2001;11(2):134–7.
- [54] Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140(12):1001–6.
- [55] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58(9):854–63.
- [56] Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32(9):1366–9.
- [57] Vervloet D, Pradal M, Charpin D, Porri F. Diagnosis of drug allergic reactions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995;13(3):265–80.
- [58] Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57 (Suppl 72):37–40.
- [59] Demoly P. Anaphylactic reactions — value of skin and provocation tests. *Toxicology* 2005;209(2):221–3.
- [60] Demoly P, Bencherioua AM, Kvedariene V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses: questionnaire européen. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40(1):494–9.
- [61] Mertes PM, Laxenaire MC, Malinovsky JM, Florvaag E, Moneret-Vautrin DA. Skin sensitivity to rocuronium and vecuronium: prick-tests are not intradermal test. *Anesth Analg* 2005;100(5):1539 (author reply 1539–40).
- [62] Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman AE, Cornejo-Garcia JA, Juarez C, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy* 2002;32(2):270–6.
- [63] Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68(3):171–80.
- [64] Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson Jr. NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270(20):2456–63.
- [65] Schnyder B, Helbling A, Kappeler A, Pichler WJ. Drug-induced papulovesicular exanthema. *Allergy* 1998;53(8):817–8.
- [66] Zanni MP, Schnyder B, von Greyerz S, Pichler WJ. Involvement of T cells in drug-induced allergies. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19(8):308–10.
- [67] Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60(6):339–45.
- [68] Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(4):419–36 (quiz 436–8, 456).
- [69] Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139(8):683–93.
- [70] Haselden BM, Kay AB, Larche M. Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions. *J Exp Med* 1999;189(12):1885–94.